



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oftalmologia

Pontos Hiperrefletivos na Retina, em Tomografia de Coerência Ótica, e sua relação com a progressão, prognóstico e tratamento de Edema Macular Diabético - Revisão de Literatura

Luís Miguel Tavares Carvalho Nunes da Silva Pereira

JULHO'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oftalmologia

Pontos Hiperrefletivos na Retina, em Tomografia de Coerência Ótica, e sua relação com a progressão, prognóstico e tratamento de Edema Macular Diabético - Revisão de Literatura

Luís Miguel Tavares Carvalho Nunes da Silva Pereira

Orientado por:

Dr.^a Joana Rita de Medeiros Pinto

JULHO'2017

RESUMO

A Diabetes Mellitus é uma doença que afeta milhões de pessoas de todo o mundo. Afeta vários órgãos e sistemas, devido às suas complicações micro e macrovasculares. É um dos principais fatores de risco descritos pela Organização Mundial de Saúde para a cegueira não congênita, sendo causa de elevada morbidade oftalmológica. A principal causa de cegueira devido a Diabetes Mellitus é a Retinopatia Diabética e uma complicação frequentemente associada a esta, o Edema Macular Diabético. Recentemente tem sido descrita a existência de pontos hiperrefletivos, observados em Tomografia de Coerência Ótica, associados a Edema Macular Diabético e estes têm sido apontados como possíveis indicadores da progressão da doença. Esta dissertação tem como objetivo a revisão de literatura sobre pontos hiperrefletivos e as suas implicações e relações com o edema macular diabético, incluindo a sua relação com a Diabetes tipo 1 e 2, tratamento do edema macular diabético e prognóstico visual após tratamento.

PALAVRAS-CHAVE

“Pontos Hiperrefletivos”; Edema Macular Diabético”; “SD-OCT”;

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a disease affecting millions worldwide. Micro and macrovascular complications derived from Diabetes *Mellitus* are reflected in its targeting of multiple organs and systems. It is one of the main risk factors of non-congenital blindness described by the World Health Organization, and is the cause of high ophthalmological morbidity. The main cause of blindness associated with Diabetes Mellitus is Diabetic Retinopathy, and a frequently associated complication, the Diabetic Macular Edema. Optical Coherence Tomography has recently been used to describe the existence of hyper-reflective points, which have been associated to Diabetic Macular Edema, and could be used as potential markers for disease progression. This dissertation has the goal of reviewing published literature on hyper-reflective points, and their implications and relationship with Diabetic Macular Edema, including their connection to type 1 and 2 Diabetes, treatment of Diabetic Macular Edema and the prognosis after treatment.

KEY-WORDS

“Hyperreflective Foci”; Diabetic Macular Edema”; “SD-OCT”

ÍNDICE

Índice	1
Siglário	2
Introdução	3
Tomografia de Coerência Óptica.....	5
Edema macular diabético.....	5
Pontos Hiperrefletivos	6
Relação dos HF com a DM tipo 1 e tipo 2	7
Relação dos HF com os tratamentos do EMD.....	8
Relação dos HF com o prognóstico visual no EMD	10
Conclusão	12
Bibliografia.....	13
Anexos.....	15

SIGLÁRIO

Acuidade visual – AV

Degenerescência da idade – DMI

Diabetes *Mellitus* – DM

Diabetes *Mellitus* tipo 1 – DM1

Diabetes *Mellitus* tipo 2 – DM2

Edema Macular Diabético – EMD

Fator de crescimento endotelial vascular – VEGF

Hipertensão Arterial – HTA

Membrana limitante externa – MLE

Organização Mundial de Saúde – OMS

Pontos hiperrefletivos – HF

Retinopatia Diabética Proliferativa – RDP

Retinopatia Diabética – RD

Tomografia de Coerência Ótica – OCT

Tomografia de Coerência Ótica de domínio espectral – SD-OCT

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crónica que tem como característica base a hiperglicemia.¹ Na sua origem pode estar a insuficiente produção, a insuficiente ação da insulina ou uma junção das duas. A diabetes pode então ser classificada de acordo com a sua etiologia em tipo 1 (DM1), em que há insuficiente produção de insulina, e tipo 2 (DM2), que se caracteriza por existir primeiro uma diminuição da ação da insulina que depois pode ou não cursar com insuficiente produção da hormona.¹ O estado de hiperglicemia que caracteriza a DM pode afetar diversos órgãos e sistemas através de complicações microvasculares; retinopatia, nefropatia e neuropatia, e complicações macrovasculares; doença coronária, acidentes vasculares cerebrais, hipertensão arterial entre outras.¹⁻³ A DM é um dos principais fatores de risco definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para cegueira não-congénita.⁴

A prevalência mundial de DM aumentou progressivamente nos últimos 30 anos, subindo de 4.5% dos adultos em 1980 para 8.5% em 2014 (OMS).² Em 2015, a prevalência de diabetes em portugueses com mais de 20 anos foi de 13.3%, indicando que mais de 1 milhão de portugueses em idade adulta tem diabetes.¹ Os fatores que contribuem para este aumento incluem maus hábitos alimentares, um estilo de vida cada vez mais sedentário e envelhecimento da população.^{1,2} Este aumento justifica uma análise detalhada de aspetos particulares conexos com este conjunto de distúrbios e esta tese de revisão irá focar-se num destes aspetos de particular importância – o edema macular diabético (EMD) associado a retinopatia diabética (RD).

A RD é uma complicação microvascular da diabetes. Define-se por alterações dos pequenos vasos da retina, principalmente no que se refere à sua permeabilidade, na presença de um estado de hiperglicemia; acumulação de líquido no espaço extracelular e isquemia. A RD classifica-se ainda em não proliferativa, coincidente com os primeiros estadios da doença, e em proliferativa (RDP), quando há neovascularização, correspondendo a doença já em estadios mais avançados. A RD é uma doença com um longo período de desenvolvimento, sendo que nos primeiros estadios da mesma pode ser assintomática e ser diagnosticada apenas por métodos de rastreio.

O EMD é uma complicação frequente da RD. Pode cursar em qualquer fase da doença microangiopática e ser independente da sua gravidade, sendo definido pela acumulação

de líquido extracelular na mácula, zona da retina responsável pela visão discriminativa e pela visão a cores, o que pode originar diminuição da acuidade visual (AV) progressiva e eventualmente culminando em cegueira. O EMD pode ser classificado em 3 categorias segundo a sua presença e localização: EMD ausente, EMD não envolvendo o centro e EMD envolvendo o centro.⁵

Os pontos hiperrefletivos da retina (HF), a que adiante nos referiremos com maior detalhe, foram primeiro definidos por Bolz et al⁶ e a sua relação com o EMD poderá apresentar-se como útil no controlo do mesmo.

É objetivo desta tese a revisão de artigos já publicados sobre HF na retina, visíveis em exame de Tomografia de Coerência Ótica (OCT), e sua relação com a progressão, prognóstico e tratamento de EMD. Para tal, foi feita uma pesquisa no PUBMED, entre Junho de 2016 e Fevereiro de 2017, com os seguintes parâmetros: “Hyperreflective foci”, “Optical Coherence Tomography” e “Diabetic Macular Edema”, sendo eliminados artigos que fossem anteriores a 2009 e que não fossem em língua inglesa. Durante a elaboração desta tese recorreremos também, exceccionalmente, a artigos que não estão incluídos nestes limites, mas que a nosso ver merecem a inclusão, dada a sua relevância.

TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓTICA

A OCT é uma técnica não invasiva que permite obter imagens transversais de sistemas biológicos, aplicando ondas de luz de baixa coerência e interpretando a capacidade refletora dos tecidos, tendo por base a propriedade de interferência da luz.⁷

Esta técnica é amplamente usada em oftalmologia, pois permite a obtenção de imagens *in vivo* das estruturas que compõem o olho, nomeadamente no segmento anterior (córnea, câmara anterior, íris e ângulo iridocamerular), segmento posterior (humor vítreo, retina, e coróide) e do nervo ótico, e deste modo o estudo de diversas patologias que afetam estas estruturas. Dentro dos subtipos de OCT, a OCT de domínio espectral (SD-OCT) surge como uma técnica com uma resolução mais elevada comparativamente às outras técnicas de OCT, de cerca de 2 microns, e a redução de ruído nas imagens obtidas, permitindo o estudo individualizado das camadas da retina e uma melhor caracterização das lesões que a afetam.⁸

Tanto a RD como o EMD podem cursar com alterações a nível da retina e do epitélio pigmentado, sendo estas alterações detetáveis por SD-OCT. Assim, a SD-OCT é um método eficaz de diagnóstico precoce, que permite detetar as manifestações iniciais de RD e de EMD, e ainda compreender melhor a fisiopatologia do edema da retina e dos exsudados duros.⁹

EDEMA MACULAR DIABÉTICO

O EMD define-se pela acumulação de líquido na mácula em qualquer fase da RD e classifica-se, como referido anteriormente, em 3 categorias segundo a sua presença e localização: EMD ausente; EMD não envolvendo o centro, que se define por espessamento da retina ao nível da mácula que não envolva o subcampo central de 1mm de diâmetro; e EMD envolvendo o centro que é caracterizado por um espessamento da mácula que envolva o subcampo central de 1 mm de diâmetro.⁵

A causa do EMD ainda não é completamente compreendida. Apesar da sua complexidade, vários mecanismos que levam a um aumento de líquido nos tecidos da retina já foram propostos – são eles a lesão oxidativa, a hipoperfusão microvascular e o aumento da produção de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).¹⁰

A análise qualitativa das camadas da retina por SD-OCT permite individualizar todas as camadas da retina. (Anexo 1) A relação entre os padrões observados por OCT e a fisiopatologia do EMD foi estudada por Soliman, que sugeriu que a diminuição da atividade de barreira dos vasos retinianos levaria à passagem de proteínas e outros solutos para a porção anterior da retina, o que, de acordo com as leis de Starling, levaria a uma passagem de líquido para o compartimento extracelular, originando edema. Este ficaria contido pela membrana limitante externa (MLE) íntegra até estados mais avançados da doença.¹¹ A MLE é fruto da junção aderente entre as células de Müller e os fotorreceptores, que deste modo serve de barreira a macromoléculas.

Assim, as imagens obtidas por OCT permitiram a identificação dos fatores morfológicos na patogénese do EMD.¹¹ A OCT é segundo as *guidelines* atuais, uma das melhores técnicas para o diagnóstico de EMD, tendo como desvantagens apresentadas o custo e necessidade de especialização médica para ser aplicada, dificultando assim a sua implementação como técnica de rastreio massivo.⁵

Apesar das diversas vantagens provenientes dos dados obtidos por OCT, nomeadamente a espessura da retina a nível da mácula, estes não apresentaram uma forte correlação com os resultados em termos de AV dos doentes com EMD. Esta circunstância pode dever-se ao facto de que, para um determinado grau de edema e sem outras patologias, a AV ser muito variável, indicando que não é apenas a alteração da espessura macular a responsável pela AV.¹²

PONTOS HIPERREFLETIVOS

Bolz et al., 2009, debruça-se pela primeira vez sobre a existência de HF em OCT, que descreveu como sendo depósitos intra-retinianos, sem especial apetência por uma camada da retina em específico, podendo ser confluentes e apresentar uma relação com a presença de exsudado duro ou ser isolados, e que não se relacionam com alterações registadas por outras técnicas de diagnóstico. Bolz associou ainda a deteção destes pontos com todos os tipos de EMD e apontou a já mencionada SD-OCT como a técnica que mais precisamente caracterizava os HF.⁶ (Anexo 2)

Existem múltiplas hipóteses descritas para a origem dos HF. Podem representar micro-exsudados na retina compostos por lípidos, lipoproteínas ou macrófagos ricos em lípidos,

funcionando com os exsudados duros como sistema dinâmico, precedendo-os e podendo ser detetados antes de os exsudados duros serem detectáveis.^{6,13,14} Podem apresentar-se com a forma de anel ou em proximidade com um quisto, sendo que assim são indicadores de microaneurismas.⁹ Adicionalmente, podem ainda representar fotorreceptores degenerados, hiperplasia ou metaplasia do epitélio pigmentado da retina.⁸

A disrupção da MLE pode ser a causa do extravasamento de lipoproteínas ou macrófagos ricos em lípidos que migrem para as camadas externas da retina, podendo danificar a camada dos fotorreceptores.¹⁵

A existência dos HF não é exclusiva do EMD, estando relacionados com outras patologias como a oclusão da veia central da retina, degenerescência da idade (DMI), retinopatia pigmentar ou descolamento da retina.⁸ Porém, a frequência de HF é maior no EMD.¹⁴

RELAÇÃO DOS HF COM A DM TIPO 1 E TIPO 2

O estudo de De Benedetto *et al* sobre os HF na DM1e DM2 em doentes com RD não progressiva, ainda sem EMD clinicamente relevante, mostraram que os HF estavam sempre presentes, sendo que a quantidade de HF é estatisticamente diferente, sendo mais reduzido na DM1. De Benedetto *et al* encontraram uma relação direta entre o número de HF e o controlo metabólico, avaliado pelos níveis de HbA1c.¹⁶ O mesmo foi verificado no estudo de Framme *et al*, ou seja, doentes com HbA1c mais elevada apresentavam um maior número de HF.^{14,16} Relativamente à DM2 foi encontrada, no estudo de Framme *et al*, uma relação direta entre o número de HF e a Hipertensão Arterial (HTA), o que corrobora o papel importante da HTA na RD. Não foi encontrada relação entre o número de HF com género, idade e duração da doença.¹⁶

Já o estudo de Davoudi *et al* associa a presença de HF a uma maior duração de doença, a uma média de HbA1c mais elevada, uma pressão arterial sistólica média mais elevada e a estadios mais avançados de RD. Estão também associados positivamente a um nível total de colesterol mais elevado e a um nível mais elevado de LDL, que juntos também interferem com o EMD. Apesar de não apresentar uma relação direta com a presença de HF, o valor de triglicéridos apresenta uma relação com a presença de EMD.⁹

RELAÇÃO DOS HF COM OS TRATAMENTOS DO EMD

As *ICO Guidelines for Diabetic Eye Care* cujo conteúdo de seguida reproduzimos em adaptação livre, estabelecem as seguintes recomendações relativas ao tratamento do edema macular diabético:⁵

- Otimização do controlo glicémico, com o alvo de HbA1c inferior a 7.5%, controlo da HTA e ou dislipidémia;
- EMD sem envolvimento central: pode ficar em observação até progressão que envolva a zona central da mácula ou pode considerar-se o tratamento usando fotocoagulação laser focal nos microaneurismas que sejam responsáveis por edema que ameace a fóvea, desde que estejam a uma distância superior 300 a 500µm do centro da mácula.
- EMD com envolvimento central e boa AV (melhor que 20/30): 3 opções estão a ser avaliadas num ensaio clínico a decorrer: 1) vigilância, optando-se por injeções intravítreas de anti-VEGF apenas se agravamento do EMD; 2) injeções intravítreas de anti-VEGF e 3) fotocoagulação laser e terapêutica anti-VEGF.
- EMD com envolvimento central e baixa AV (menor que 20/30): Injeções intravítreas de anti-VEGF, administradas mensalmente. A reavaliação, com OCT deve ser feita mensalmente para avaliar a necessidade de continuar o tratamento. Se o edema for persistente pode considerar-se a fotocoagulação laser ao fim de 24 semanas. A utilização de corticosteroides intravítreos também pode ser considerada, especialmente em doentes pseudofáquicos.^{17,18}
- EMD associada a RDP: monoterapia com injeções intravítreas de anti-VEGF e reavaliação após resolução do EMD para ponderar a necessidade fotocoagulação panretiniana ou continuação do tratamento com anti-VEGF.
- Se existir tração vitreomacular ou membrana epirretiniana visível em OCT pode estar indicada a vitrectomia via pars plana.

O efeito da fotocoagulação laser (focal ou grelha macular) nos HF foi estudado por Deák *et al*, que concluiu que após a terapêutica com fotocoagulação existia uma mudança dinâmica no padrão de distribuição dos HF.¹³ Com a resolução do EMD, verificou-se um de dois cenários possíveis: 1) desaparecimento completo dos HF ou diminuição do seu

número e densidade (anexo 3) ou 2) agregação dos HF, dando origem a exsudados duros, clinicamente visíveis, na zona apical da camada nuclear externa (anexo 4). Nos casos em que houve manutenção ou agravamento do EMD, os HF mantiveram-se distribuídos por todas as camadas da retina, embora com variabilidade na sua localização (anexo 5). Nos casos em que houve agravamento do EMD e estavam presentes exsudados duros inicialmente, verificou-se o desaparecimento dos mesmos, com a substituição dos aglomerados por HF (anexo 6).¹³ Assim, os resultados parecem indicar a existência de um processo dinâmico, que relaciona a quantidade de exsudados intra-retinianos e a sua acumulação com a diminuição lenta do EMD após o tratamento com laser.^{10,13}

Outra opção terapêutica é, como já referido, a terapêutica anti-VEGF.⁵ A inibição farmacológica de VEGF mostrou ser uma opção mais célere a diminuir o EMD; contudo esta diminuição mais abrupta tem efeitos consideráveis na distribuição dos componentes extracelulares.¹⁰ Num estudo realizado por Pemp et al em 2014, durante o *follow-up* com terapêutica anti-VEGF (ranibizumab ou bevacizumab), verificou-se um processo dinâmico de formação e desaparecimento dos HF detetados por SD-OCT, com manutenção de tamanho e localização de alguns HF, surgimento de novos e desaparecimento de HF previamente detetados (anexos 7, 8 e 9). Este processo dinâmico observou-se em todos os doentes do estudo, sendo mais evidente nas camadas internas da retina. No mesmo estudo, durante o tratamento anti-VEGF, 83% dos olhos estudados mostraram uma tendência para a reorganização dos HF, que anteriormente se encontravam dispersos por todas as camadas da retina, acumulando-se nas camadas mais externas da retina. Nalguns casos, a acumulação de HF (novos ou já observados antes da terapêutica), na camada nuclear externa deu origem a placas de HF de maior diâmetro. Quando essas placas de HF atingiram um diâmetro de 100µm em OCT, passaram a ser observados em retinografia, tendo as propriedades de exsudado duro. Em 71% dos olhos, foi simultaneamente verificado o inverso: a disrupção de placas de HF de grandes dimensões, relacionando estes achados com a diminuição ou desaparecimento de exsudados duros em localizações correspondentes em retinografia.¹⁰

Num estudo de Kang et al, houve uma diminuição do número de HF, sobretudo nas camadas externas da retina, com o tratamento anti-VEGF (bevacizumab) em todos os padrões de EMD (difuso, cistoide e descolamento seroso da retina).¹⁹ (anexo 10)

Também num estudo de Framme et al se verificou redução do número de HF nos doentes com EMD tratados com anti-VEGF (ranibizumab ou bevacizumab), sobretudo nos doentes com resolução significativa ou completa do edema.¹⁴

A terapêutica anti-VEGF não é específica do EMD, havendo outras patologias que beneficiam deste tratamento, de que são exemplos, designadamente, a oclusão da veia central da retina ou a DMI.²⁰⁻²³ O número total de HF detetado em SD-OCT diminui com terapêutica anti-VEGF no EMD^{19,24}, na oclusão venosa da retina e na DMI.²⁴ Este resultado sugere que haja uma melhoria da integridade dos tecidos retinianos após o tratamento.¹⁹

Outra opção de tratamento, principalmente em EMD crónico, é a administração intravítreas de corticoides.^{17,18} Não encontramos estudos que relacionem HF e administração de corticoides.

RELAÇÃO DOS HF COM O PROGNÓSTICO VISUAL NO EMD

Num estudo de Framme *et al* em doentes com DMI, a quantidade de HF reduziu-se substancialmente com o tratamento anti-VEGF e esta redução associou-se positivamente ao resultado em termos de AV. Ademais, um maior número inicial de HF relacionou-se com melhores resultados após o tratamento tanto em relação à diminuição do edema como à AV.²⁵ Deste modo teorizou-se que o número inicial de HF poderia ser um fator preditor da terapêutica também no EMD.¹⁴ No entanto, no estudo de Framme et al em doentes com EMD, o número inicial de HF e a sua redução com o tratamento anti-VEGF não se correlacionaram com a melhoria da AV.¹⁴ Os autores sugerem que este resultado se possa dever à heterogeneidade da progressão da doença e do sucesso terapêutico no EMD, em que múltiplos fatores parecem estar envolvidos no prognóstico visual.¹⁴

Já no estudo de Kang et al previamente mencionado, um maior número de HF nas camadas externas da retina foi um indicador de mau prognóstico visual em todos os padrões de EMD. Esse resultado sugere que a presença de HF possa ser responsável pela desorganização e dano aos fotorreceptores.¹⁹

A função dos fotorreceptores é avaliada pela integridade da junção entre o segmento interno e o externo dos mesmos e está, por isso, diretamente relacionada com a

integridade da MLE. Uji *et al* e Kang *et al* demonstraram uma associação entre a presença de HF nas camadas externas da retina e a disrupção da MLE, relacionando assim a presença de HF com uma menor função dos fotorreceptores e, por conseguinte, uma diminuição da AV nos doentes com EMD.^{12,19} No EMD ligeiro, Kang *et al* associou a AV de base e a AV após tratamento com o número de HF nas camadas externas da retina. Para os doentes com descolamento seroso da retina subfoveal, esta associação torna-se também verdadeira para os HF presentes nas camadas internas da retina.¹⁹

A melhoria do EMD após vitrectomia, primeiramente descrita por Lewis *et al*²⁶, tem sido amplamente avaliada como alternativa ao tratamento *standard*. No entanto, apesar de apresentar bons resultados no EMD, a AV dos doentes submetidos a vitrectomia mantém-se, na maioria, baixa. De entre as causas apontadas para um fraco resultado na AV, a disfunção dos fotorreceptores devido à isquemia macular e a acumulação subfoveal de exsudados duros são as que mais consenso obtêm.¹⁵

Nishijima *et al* estudou a relação entre a existência de HF e o estado da MLE após tratamento para o EMD com vitrectomia e concluiu que a existência de HF de base ou que se desenvolvam durante o tratamento e *follow up* indica uma maior preponderância de disrupção da MLE e que a existência de uma disrupção da MLE também está relacionada com o desenvolvimento de HF. Estudou ainda a relação entre os HF nas camadas externas da retina na região da mácula previamente à vitrectomia com o estado dos fotorreceptores e AV após o procedimento. Constatou que a AV pós vitrectomia dos doentes com HF era significativamente inferior à do grupo de doentes sem HF, embora não houvesse diferença significativa da AV entre os dois grupos pré vitrectomia. Esta diferença de resultado era devido a uma melhoria pós procedimento do grupo de doentes sem HF e não devido a um agravamento do grupo com HF, que mantinham a AV pós procedimento. Os seus resultados apontaram que a presença de HF nas camadas externas da retina, e não da magnitude do EMD, estavam relacionados com uma menor eficácia da vitrectomia e a um pior prognóstico visual no EMD. No mesmo estudo, verificou-se que tanto a existência de HF como a disrupção da MLE eram preditores independentes de um pior prognóstico visual.

CONCLUSÃO

A DM é uma doença crónica cada vez mais frequente, atingindo ambos os sexos e aumentando a sua prevalência com a idade¹. Não obstante o facto de o rastreio e controlo da diabetes em si serem hoje em dia de simples aplicação, recorrendo a medições de níveis de glicemia e de hemoglobina glicada (HbA1c),^{1,27} o rastreio e controlo de uma importante complicação da mesma, o edema macular associado a retinopatia diabética é ainda uma questão de alguma complexidade. Neste contexto, a descoberta de pontos hiperrefletivos veio potencialmente introduzir um método rápido e eficaz, através de análise OCT, de inferir o prognóstico visual do paciente consoante o número dos HF e a sua resposta ao tratamento.

Os pontos hiperrefletivos são achados importantes em OCT na diabetes. A sua deteção relaciona-se diretamente com o fraco controlo metabólico da doença, sendo provável que representem as fases iniciais dos exsudados duros.¹⁰ A sua presença pode anteceder o aparecimento da RD clinicamente detetável e do EMD. Assim, e dependendo de estudos futuros que demonstrem a sua utilidade no rastreio de EMD, a pesquisa de HF e a sua monitorização por SD-OCT poderá ser útil para desenvolver um rastreio ou mesmo como controlo desta patologia.

A maioria dos estudos sobre os HF no EMD são retrospectivos e com uma população muito reduzida. Para confirmar a relevância dos HF no EMD é necessária a realização de mais estudos com uma coorte de pacientes expandida. Como proposta, sugere-se um estudo prospetivo com doentes diabéticos seguidos ao longo do tempo, fazendo medições regulares da HbA1c, como medida do controlo metabólico, e exame de SD-OCT regular também, para confirmar a relação dos HF com o desenvolvimento do EMD. Aconselha-se também a elaboração de mais estudos sobre a relação dos HF com a AV após tratamento do EMD, incluindo o estudo do comportamento dos HF em doentes submetidos a administrações intravítreas de corticoides.

BIBLIOGRAFIA

1. Diabetologia, S. P. de. *Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2015 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*. (2016).
2. WHO. Diabetes - Facts sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en>
3. Wong, T. Y., Cheung, C. M. G., Larsen, M., Sharma, S. & Simó, R. Diabetic retinopathy. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2**, 16012 (2016).
4. WHO. Prevention of Blindness and Visual Impairment - Priority eye diseases. <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/> <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/> (2017).
5. Guidelines, I. C. O. & Care, E. Updated 2017 ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. (2017).
6. Bolz, M. *et al.* Optical Coherence Tomographic Hyperreflective Foci. A Morphologic Sign of Lipid Extravasation in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* **116**, 914–920 (2009).
7. Huang, D. *et al.* Optical coherence tomography. *Science* **254**, 1178–81 (1991).
8. Murakami, T. & Yoshimura, N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *J. Diabetes Res.* **2013**, (2013).
9. Davoudi, S. *et al.* OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY CHARACTERISTICS OF MACULAR EDEMA AND HARD EXUDATES AND THEIR ASSOCIATION WITH LIPID SERUM LEVELS IN TYPE 2 DIABETES. *Retina* **36**, 1622–1629 (2016).
10. Pemp, B. *et al.* Distribution of intraretinal exudates in diabetic macular edema during anti-vascular endothelial growth factor therapy observed by spectral domain optical coherence tomography and fundus photography. *Retina* **34**, 2407–2415 (2014).
11. Soliman, W., Sander, B. & Jørgensen, T. M. Enhanced optical coherence patterns of diabetic macular oedema and their correlation with the pathophysiology. *Acta Ophthalmol. Scand.* **85**, 613–617 (2007).
12. Uji, A. *et al.* Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* **153**, 710–717.e1 (2012).
13. Deák, G. G. *et al.* Effect of Retinal Photocoagulation on Intraretinal Lipid Exudates in Diabetic Macular Edema Documented by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* **117**, 773–779 (2010).
14. Framme, C., Schweizer, P., Imesch, M., Wolf, S. & Wolf-Schnurrbusch, U. Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **53**, 5814–5818 (2012).
15. Nishijima, K. *et al.* Hyperreflective foci in outer retina predictive of photoreceptor damage and poor vision after vitrectomy for diabetic macular edema. *Retina* **34**, 732–40 (2014).
16. De Benedetto, U., Sacconi, R., Pierro, L., Lattanzio, R. & Bandello, F. Optical Coherence Tomographic Hyperreflective Foci in Early Stages of Diabetic Retinopathy. *Retina* 1–5 (2014). doi:10.1097/IAE.0000000000000336
17. Schwartz, S. G., Flynn, H. W. & Scott, I. U. Intravitreal Corticosteroids in the Management of Diabetic Macular Edema. *Curr. Ophthalmol. Rep.* **1**, 144–149 (2013).

18. Yang, Y., Bailey, C., Loewenstein, A. & Massin, P. INTRAVITREAL CORTICOSTEROIDS IN DIABETIC MACULAR EDEMA: Pharmacokinetic Considerations. *Retina* **35**, 2440–9 (2015).
19. Kang, J.-W., Chung, H. & Chan Kim, H. Correlation of Optical Coherence Tomographic Hyperreflective Foci With Visual Outcomes in Different Patterns of Diabetic Macular Edema. *Retina* 1–10 (2016). doi:10.1097/IAE.0000000000000995
20. Turgut, B. & Yildirim, H. The causes of hyperreflective dots in optical coherence tomography excluding diabetic macular edema and retinal venous occlusion. *Open Ophthalmol. J.* **9**, 36–40 (2015).
21. Lee, H., Ji, B., Chung, H. & Kim, H. C. Correlation Between Optical Coherence Tomographic Hyperreflective Foci and Visual Outcomes After Anti-Vegf Treatment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Retina* **36**, 465–475 (2016).
22. Lee, H., Lee, J., Chung, H. & Kim, C. Baseline spectral domain optical coherence tomographic hyperreflective foci as a predictor of visual outcome and recurrence for central serous chorioretinopathy. *Retina* **36**, 1372–1380 (2016).
23. Segal, O. *et al.* Prognostic Value of Hyperreflective Foci in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated With Bevacizumab. *Retina* 1–8 (2016). doi:10.1097/IAE.0000000000001033
24. Kang, J.-W., Lee, H., Chung, H. & Kim, H. C. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after intravitreal bevacizumab for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **252**, 1413–21 (2014).
25. Framme, C., Wolf, S. & Wolf-Schnurrbusch, U. Small Dense Particles in the Retina Observable by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* **51**, 5965 (2010).
26. Lewis, H., Abrams, G. W., Blumenkranz, M. S. & Campo, R. V. Vitrectomy for Diabetic Macular Traction and Edema Associated with Posterior Hyaloidal Traction. *Ophthalmology* **99**, 753–759 (1992).
27. George, F. H. M. Norma nº 033/2011 - Prescrição e Determinação da Hemoglobina Glicada A1c. *Norma Da Direção Geral Da Saúde* **1**, 9 (2013).

ANEXOS

Anexo 1

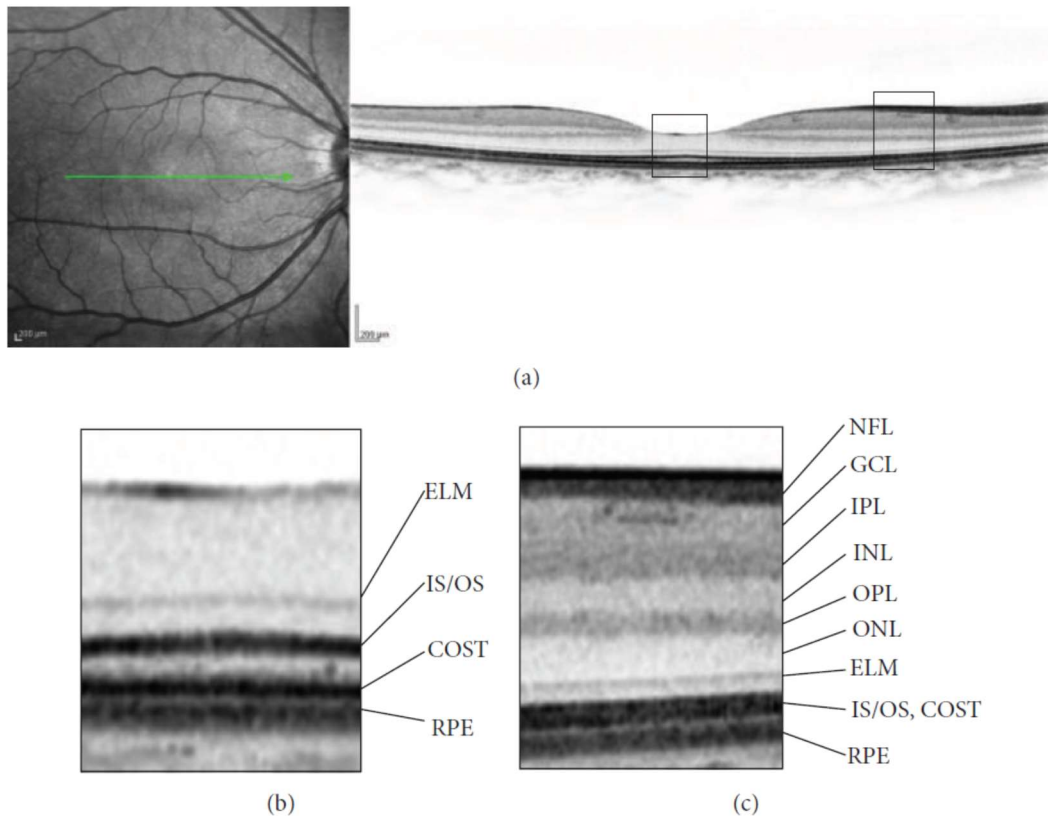
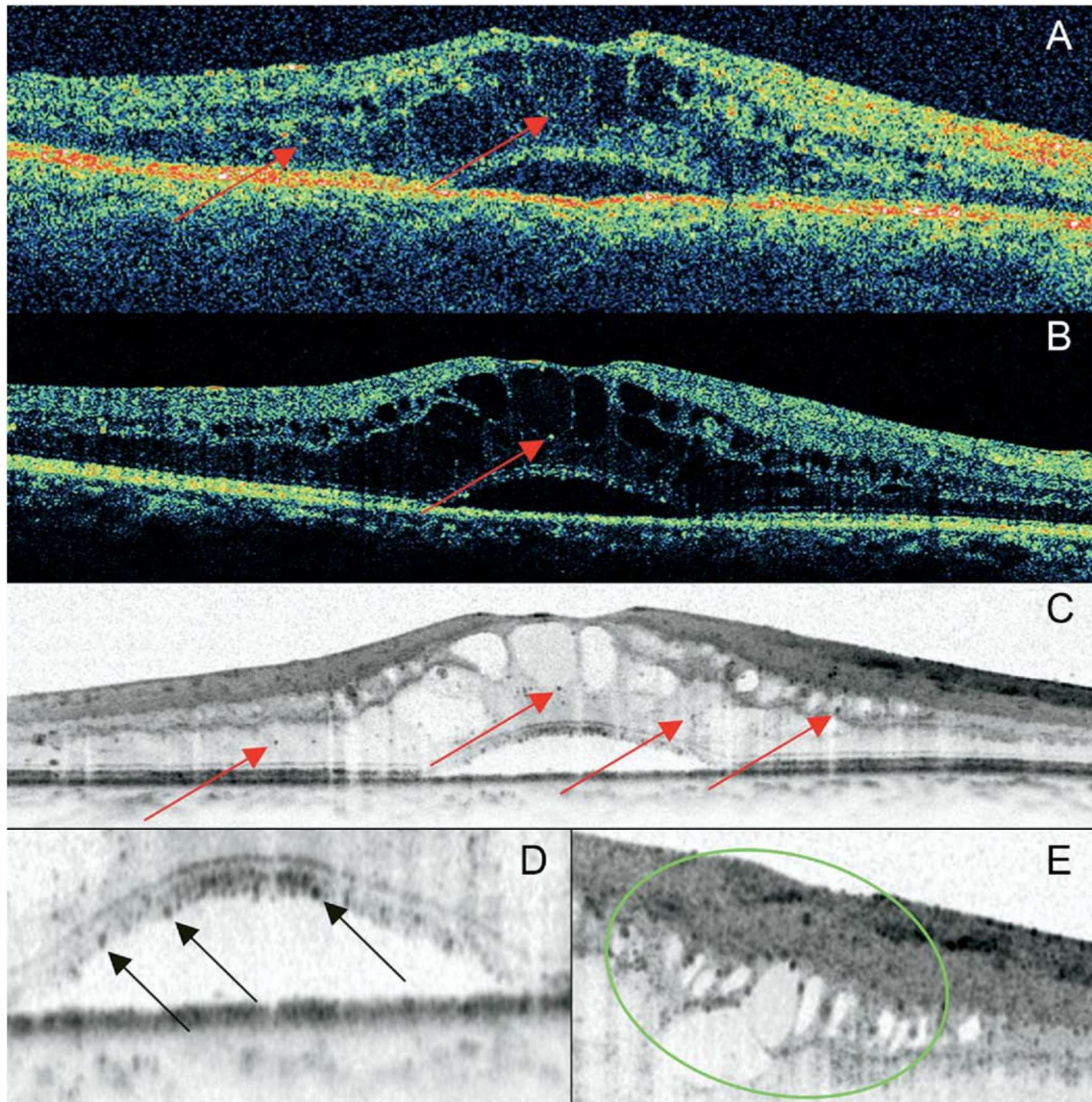


Figura 1 - a) Seção da retina ao longo da mácula fisiológica através de SD-OCT, e a sua posição em retinografia (a verde) (b) Imagem ampliada da fóvea, onde são visíveis o epitélio pigmentado da retina (RPE), a membrana limitante externa (ELM), a união dos segmentos internos e externos (IS/OS) e um segmento composto pelos segmentos externos dos cones (COST) (c) Imagem ampliada de um segmento parafoveal, onde se pode observar as outras camadas que compõem a retina: a camada das fibras nervosas (NFL) camada das células ganglionares (GCL), camada plexiforme interna (IPL), camada nuclear interna (INL) camada plexiforme externa (OPL) e a camada nuclear externa (ONL). (SD-OCT - Tomografia de Coerência Ótica de domínio espectral) – (Retirado de Murakami, T. & Yoshimura, N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. J. Diabetes Res. 2013)

Anexo 2



*Figura 2 - Imagens do mesmo paciente com EMD utilizando diversas técnicas de OCT. Stratus-OCT (A), Cirrus OCT (B), e SD-OCT (C-E). Setas a vermelho identificam HF. (EMD - Edema Macular Diabético, OCT - Tomografia de Coerência Ótica, SD-OCT - Tomografia de Coerência Ótica de domínio espectral, HF - Pontos hiperrefletivos) – (Retirado de Bolz, M. et al. Optical Coherence Tomographic Hyperreflective Foci. A Morphologic Sign of Lipid Extravasation in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 116, 914–920 (2009).)*

Anexo 3

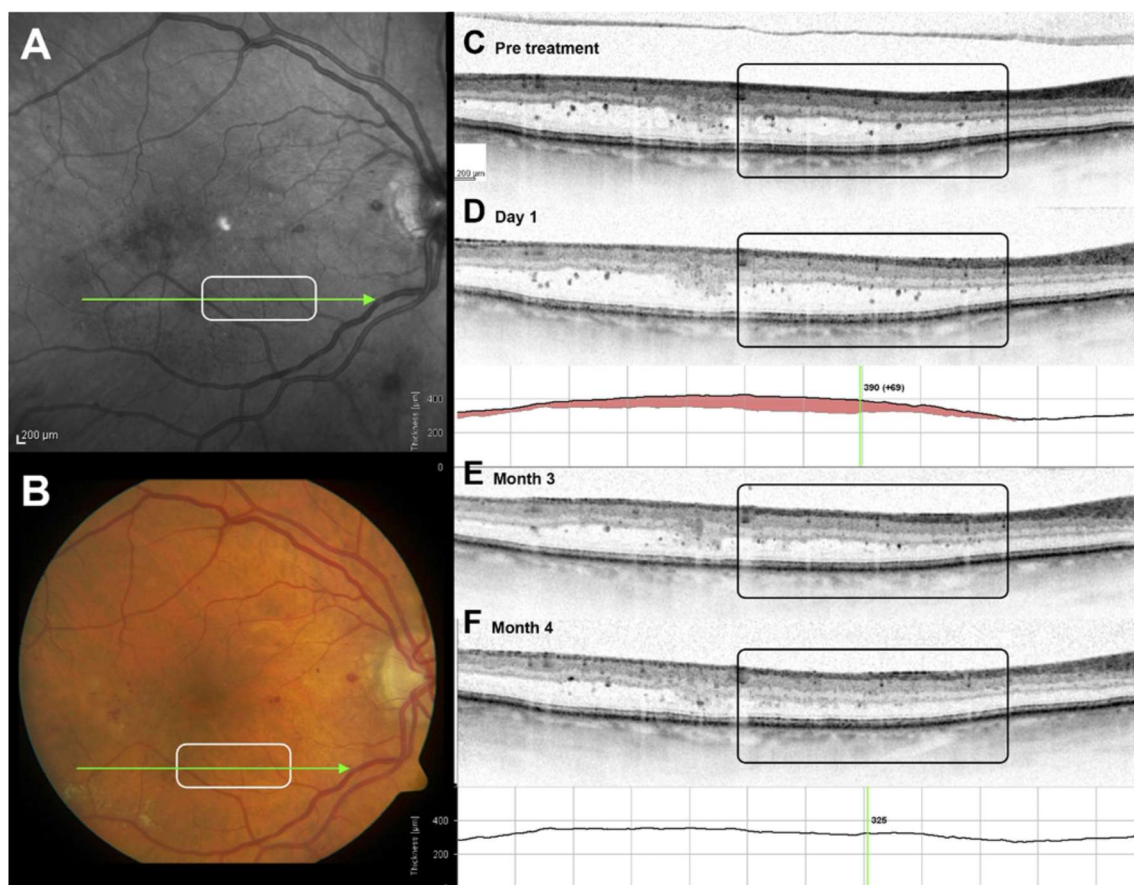


Figura 3 - A reabsorção dos HF ao longo de 4 meses pós fotocoagulação laser. (HF - Pontos hiperrefletivos) – (retirado de Deák, G. G. et al. *Effect of Retinal Photocoagulation on Intraretinal Lipid Exudates in Diabetic Macular Edema Documented by Optical Coherence Tomography*. *Ophthalmology* **117**, 773–779 (2010).)

Anexo 4

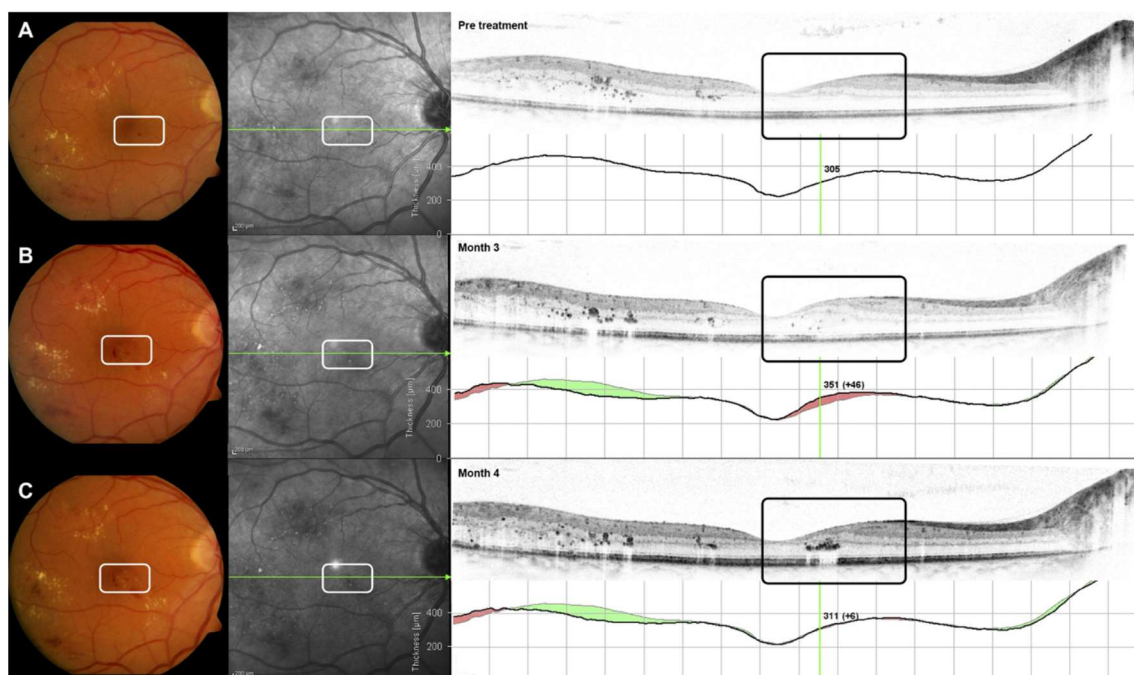
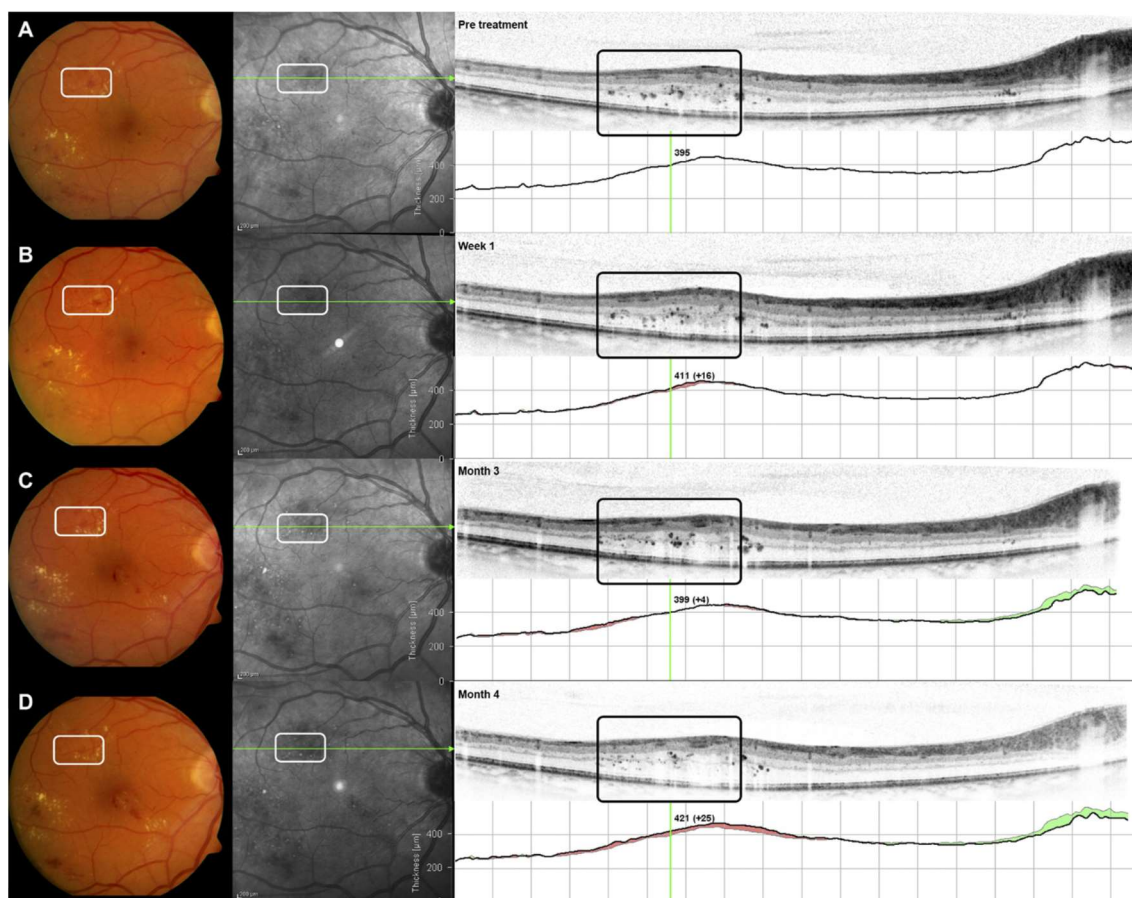


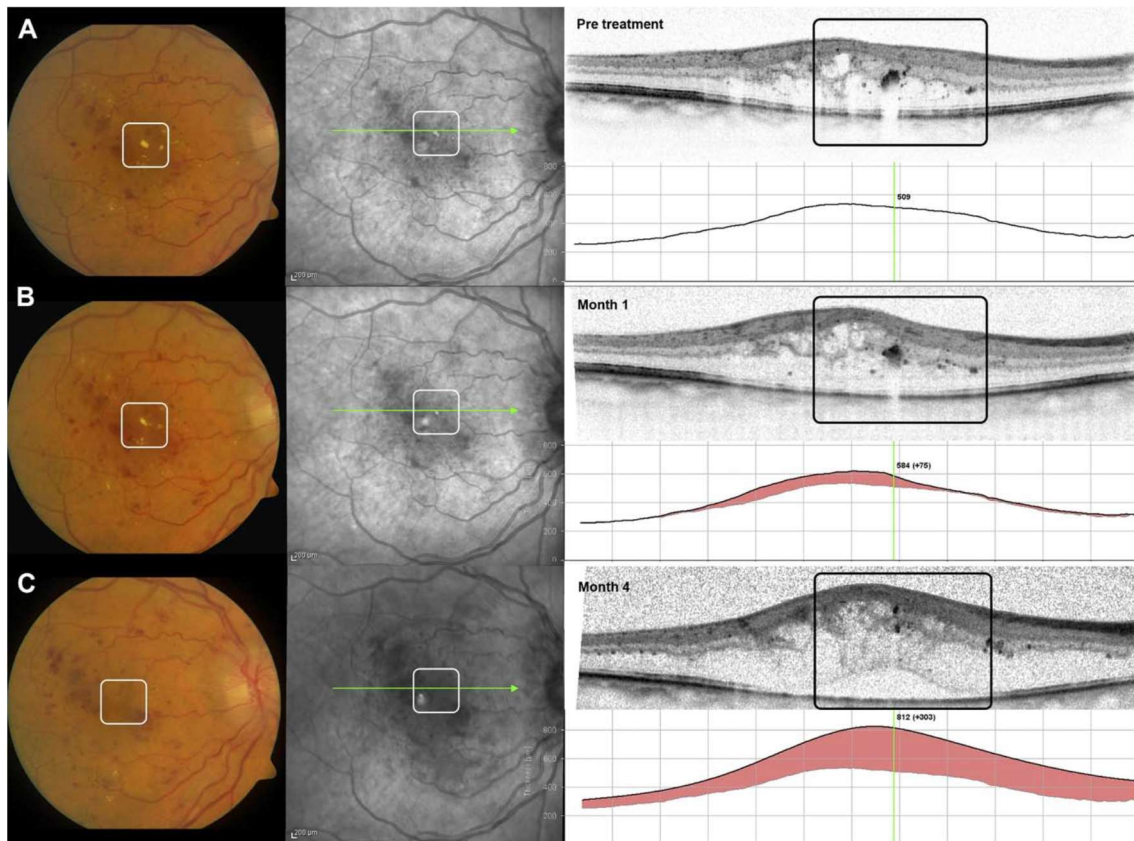
Figura 4 - Formação de exsudado duro pós fotocoagulação laser. – (retirado de Deák, G. G. et al. Effect of Retinal Photocoagulation on Intraretinal Lipid Exudates in Diabetic Macular Edema Documented by Optical Coherence Tomography. Ophthalmology 117, 773–779 (2010).)

Anexo 5



*Figura 5 - A variabilidade dos HF em EMD persistente pós fotocoagulação laser. (HF - Pontos hiperrefletivos, EMD - Edema Macular Diabético) – (retirado de Deák, G. G. et al. Effect of Retinal Photocoagulation on Intraretinal Lipid Exudates in Diabetic Macular Edema Documented by Optical Coherence Tomography. Ophthalmology **117**, 773–779 (2010).)*

Anexo 6



*Figura 6 - A disseminação de exsudado duro em múltiplos HF pós fotocoagulação laser. (HF - Pontos hiperrefletivos) – (retirado de Deák, G. G. et al. Effect of Retinal Photocoagulation on Intraretinal Lipid Exudates in Diabetic Macular Edema Documented by Optical Coherence Tomography. Ophthalmology **117**, 773–779 (2010).).*

Anexo 7

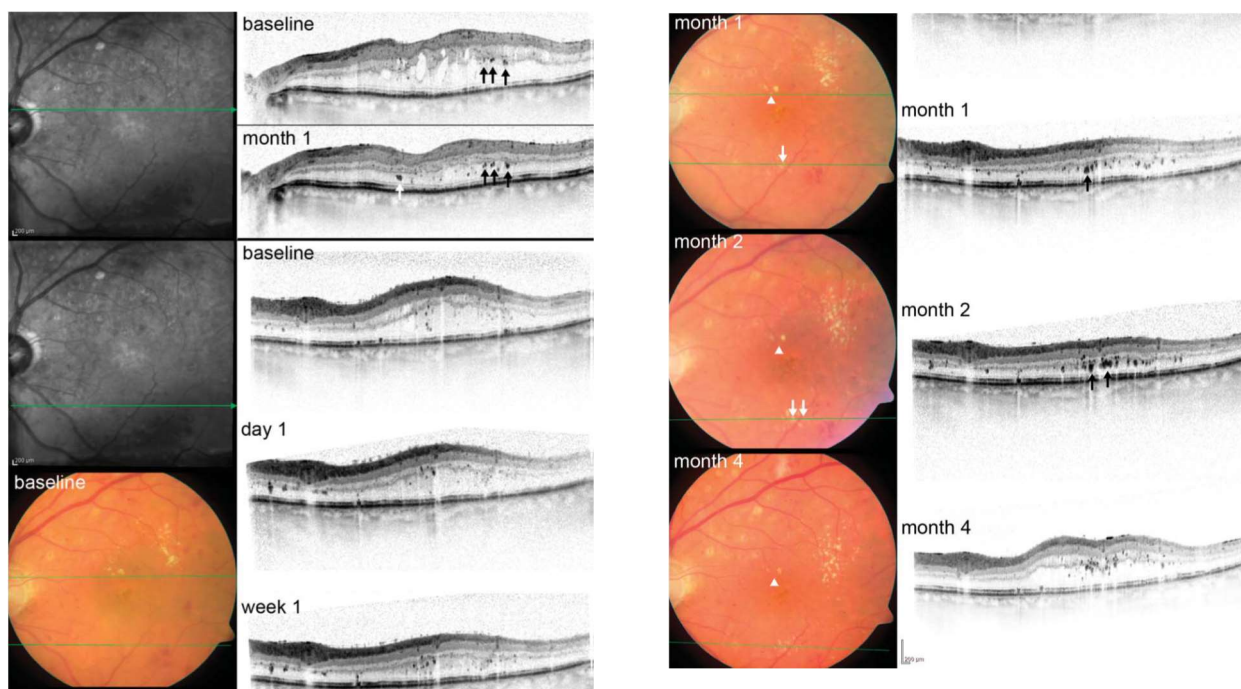
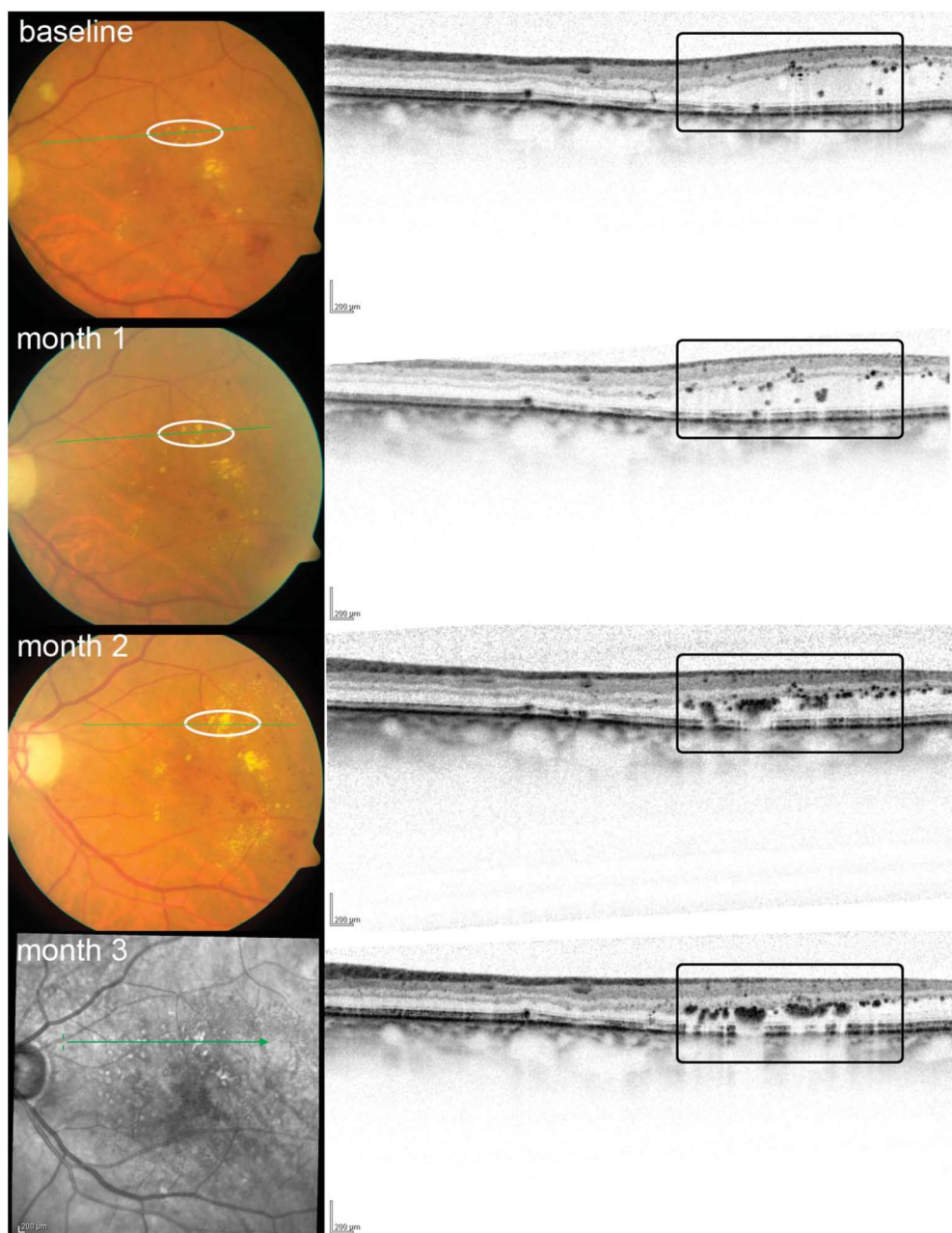


Figura 7 - Duas imagens em infravermelho, evidenciando duas regiões de estudo, a verde, num olho com EMD. Imagens de SD-OCT antes do tratamento, no dia 1, após 1 semana, e no mês 1, 2 e 4. Retinografias antes do tratamento até 4 meses depois. A distribuição de HF alterou-se durante o tratamento, incluindo o aumento de tamanho de alguns HF (setas pretas), e o aparecimento de agregados de HF na retina externa que correspondem a exsudados duros na retinografia (cabeça de seta branca). A redução do edema foi visível na região mais inferior, onde se pode observar a confluência e agregação de HF na retina externa (setas pretas nas imagens de SD-OCT inferiores). É possível observar-se a migração de HF das camadas mais superficiais para as mais profundas, os HF que se apresentavam dispersos no início do tratamento, na SD-OCT do mês 2 já se apresentavam predominantemente na retina externa. No mês 4 houve agravamento do EMD acompanhado por desagregação dos HF e desaparecimento dos exsudados duros previamente detetados. (EMD - Edema Macular Diabético, SD-OCT - Tomografia de Coerência Ótica de domínio espectral, HF - Pontos hiperrefletivos) – (retirado de Pemp, B. et al. Distribution of intraretinal exudates in diabetic macular edema during anti-vascular endothelial growth factor therapy observed by spectral domain optical coherence tomography and fundus photography. Retina 34, 2407–2415 (2014).

Anexo 8



*Figura 8 - Retinografia e imagens de SD-OCT da margem de EMD antes do tratamento, e mês 1, 2 e 3 de tratamento. Observa-se um aumento substancial da densidade e área de exsudado duro do mês 1 para mês 2 (zona evidenciada a branco), correlacionando-se com a acumulação de HF na retina externa observada na imagem de SD-OCT (zona evidenciada a preto). No mês 3 observa-se a migração de HF das camadas mais internas para as mais externas. (SD-OCT - Tomografia de Coerência Ótica de domínio espectral, EMD - Edema Macular Diabético, HF - Pontos hiperrefletivos) – (retirado de Pemp, B. et al. Distribution of intraretinal exudates in diabetic macular edema during anti-vascular endothelial growth factor therapy observed by spectral domain optical coherence tomography and fundus photography. Retina **34**, 2407–2415 (2014).)*

Anexo 9

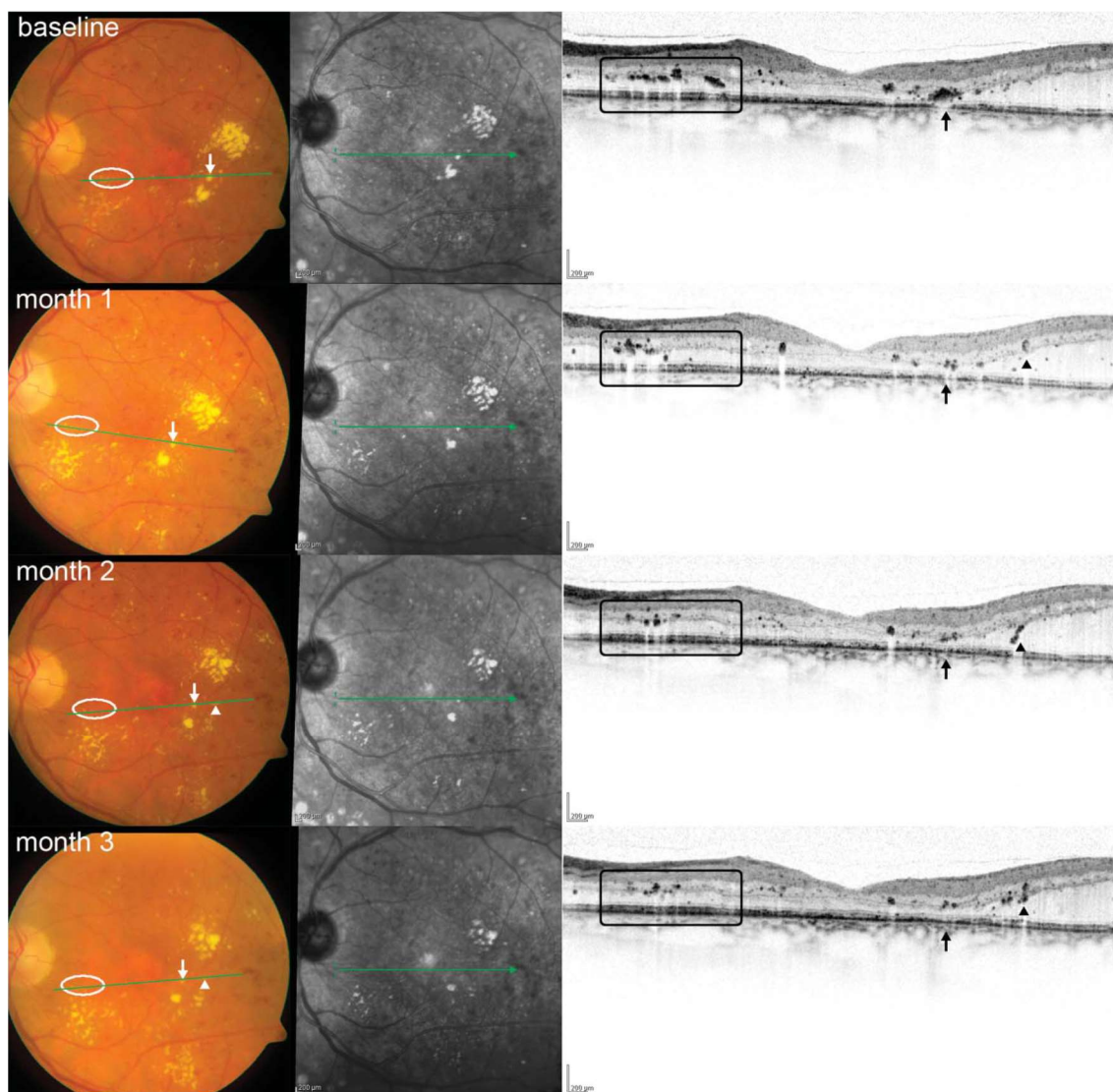


Figura 9 - Retinografias, imagens a infravermelho e imagens de SD-OCT de um EMD parafoveal antes do tratamento e mês 1, 2 e 3. Evidencia-se a presença de um exsudado duro (seta preta) antes do tratamento. A placa de HF, observável em SD-OCT correspondente ao exsudado duro nos outros exames de imagem, diminui em tamanho e densidade durante todo o tratamento acompanhando uma diminuição do exsudado duro. Junto ao disco ótico é possível observar o mesmo fenômeno (zona evidenciada a branco). É possível observar também o aparecimento de HF na camada nuclear interna no mês 1 (cabeça de seta preta). No mês 2 esse HF aparece mais intenso e migrou para a camada nuclear externa, sendo já observável na retinografia como exsudado duro (cabeça de seta branca). (SD-OCT - Tomografia de Coerência Ótica de domínio espectral, EMD - Edema Macular Diabético, HF - Pontos hiperrefletivos) – (retirado de Pemp, B. et al. Distribution of intraretinal exudates in diabetic macular edema during anti-vascular endothelial growth factor therapy observed by spectral domain optical coherence tomography and fundus photography. *Retina* **34**, 2407–2415 (2014).)

Anexo 10

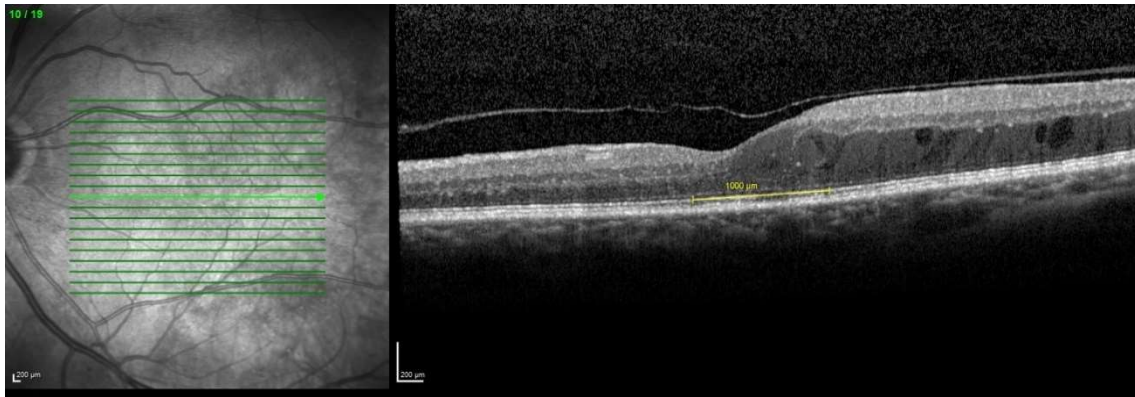


Figura 10 - EMD difuso com alguns HF isolados (EMD - Edema Macular Diabético, HF - Pontos hiperrefletivos) – (Cortesia do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria)

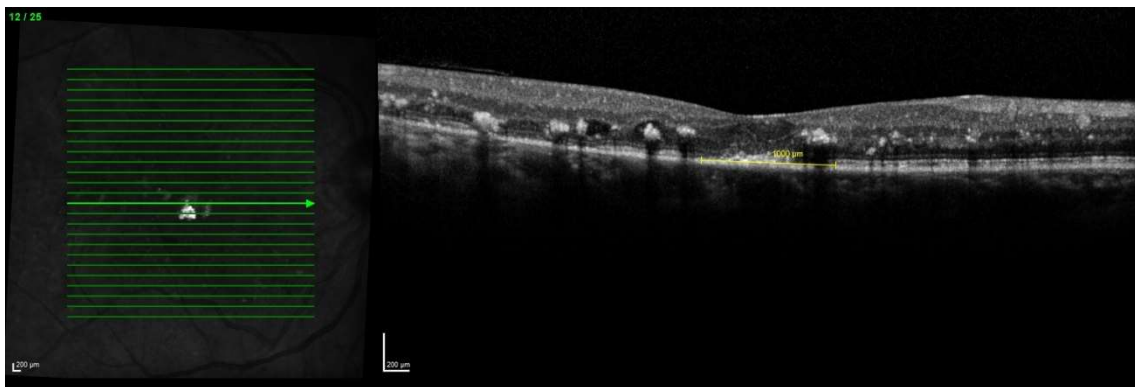


Figura 11 - Aglomerados de HF visíveis na fundoscopia como exsudados duros e HF isolados (HF - Pontos hiperrefletivos) – (Cortesia do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria)

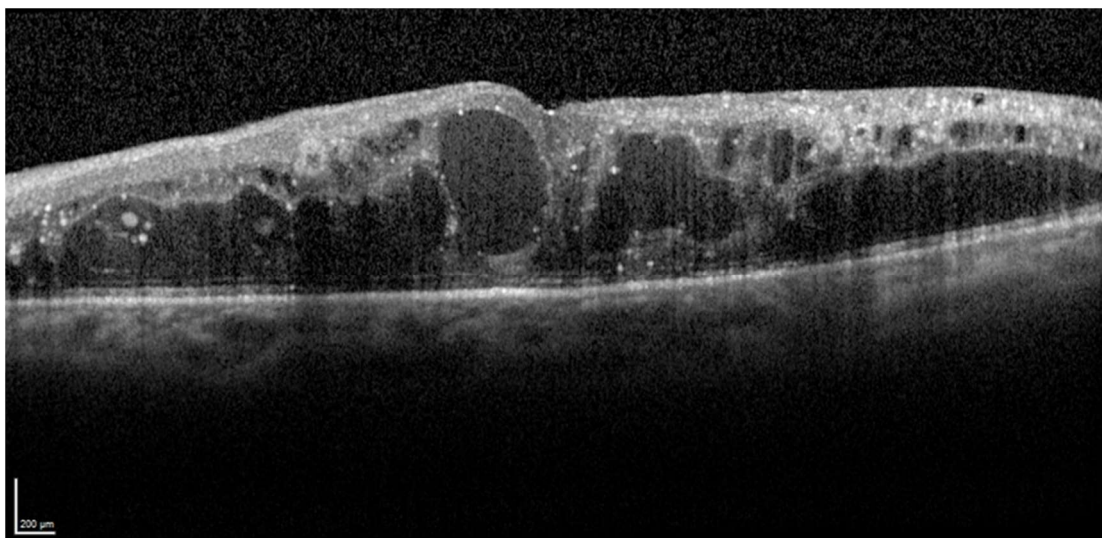


Figura 12 - EMD cistoide com HF isolados (EMD - Edema Macular Diabético, HF - Pontos hiperrefletivos) – (Cortesia do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria)

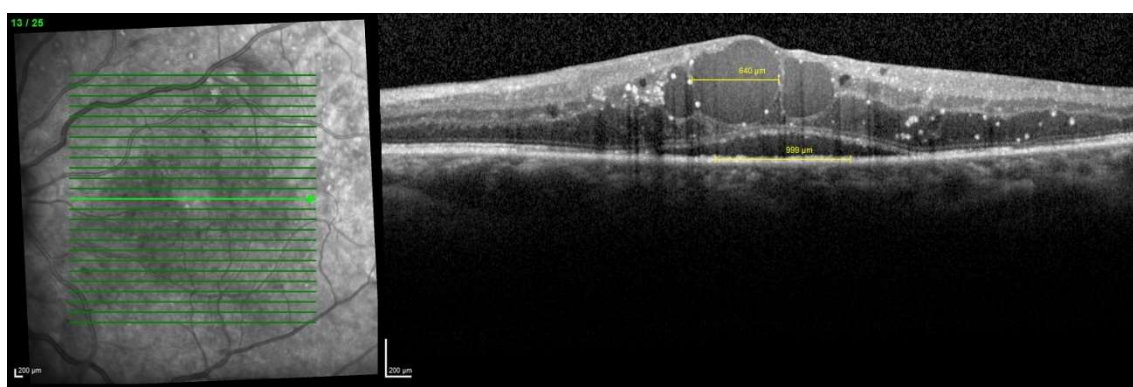


Figura 13 - EMD com componente cistoide e descolamento da neuroretina subfoveal, alguns HF isolados (EMD - Edema Macular Diabético, HF - Pontos hiperrefletivos) – (Cortesia do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria)

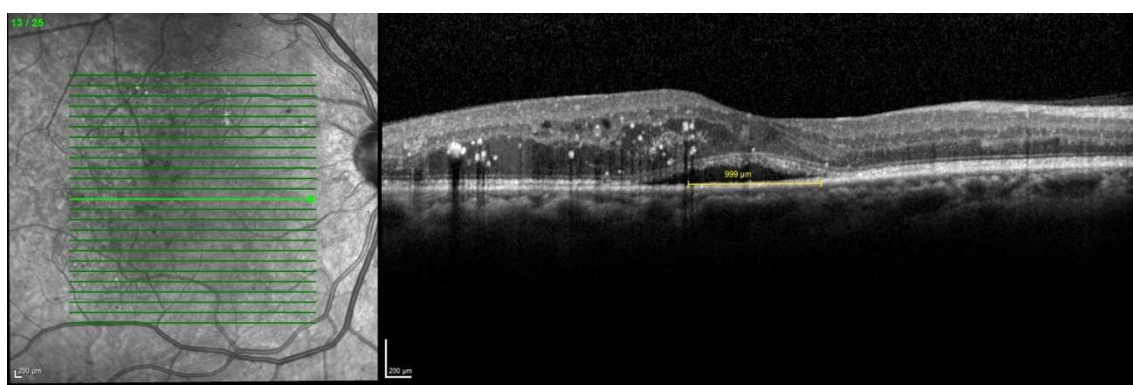


Figura 14 - EMD com descolamento da neuroretina subfoveal. Alguns HF isolados e outros aglomerados (EMD - Edema Macular Diabético, HF - Pontos hiperrefletivos) – (Cortesia do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Santa Maria)